



TITLE:

膀胱腫瘍における尿細胞診の臨床的検討 - 尿細胞診陽性に関与する因子の検討 -

AUTHOR(S):

田中, 国晃; 高士, 宗久; 佐橋, 正文; 下地, 敏雄; 三宅, 弘治; 越川, 卓; 白井, 孝夫; 川島, 康平; 中島, 伸夫; 浜島, 信之

CITATION:

田中, 国晃 ...[et al]. 膀胱腫瘍における尿細胞診の臨床的検討 - 尿細胞診陽性に関与する因子の検討 -. 泌尿器科紀要 1990, 36(1): 7-11

ISSUE DATE:

1990-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116815>

RIGHT:

膀胱腫瘍における尿細胞診の臨床的検討

—尿細胞診陽性に関与する因子の検討—

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三宅弘治教授)

田中 国晃, 高士 宗久, 佐橋 正文

下地 敏雄, 三宅 弘治

名古屋大学医学部第一病理学教室 (主任: 浅井淳平教授)

越 川 卓

名古屋大学医学部附属病院検査部 (主任: 竹内 純教授)

白井 孝夫, 川島 康平, 中島 伸夫

名古屋大学医学部予防医学教室 (主任: 青木國雄教授)

浜 島 信 之

CLINICAL STUDY OF URINARY CYTOLOGY IN BLADDER TUMORS

—ANALYSIS OF FACTORS RELATED WITH POSITIVITY OF URINARY CYTOLOGY—

Kuniaki Tanaka, Munehisa Takashi, Masafumi Sahashi,
Toshio Shimoji and Kouji Miyake

From the Department of Urology, Nagoya, University School of Medicine

Takashi Koshikawa

From the Department of First Pathology, Nagoya University School of Medicine

Takao Shirai, Kouhei Kawashima and Nobuo Nakajima

From the Department of Clinical Laboratory, Nagoya University Hospital

Nobuyuki Hamajima

From the Department of Preventive Medicine, Nagoya University School of Medicine

To clarify the clinical and pathological determinants affecting the sensitivity of urinary cytology, we reviewed cytological findings from 119 patients with bladder cancer who were initially treated between January 1982 and March 1988. Cytological specimens obtained from voided urine were stained by the Giemsa and Papanicolaou techniques, and were classified into three categories of malignant cells: positive, suspicious, and negative. Of 311 specimens examined, 114 (37%) were positive, 81 (26%) were suspicious, and the remaining 116 (37%) were negative. The overall positive rate, or sensitivity, was 50% (60 out of 119 patients). The sensitivities were 7% for patients with grade 1 tumors, 42% for grade 2 tumors, and 97% for grade 3 tumors.

Univariate analysis by logistic regression analysis revealed that grade, stage, histological pattern of growth, size and number of tumors, and patient age were significantly related with the positivity of voided urinary cytology. The logistic regression model, as a multivariate analysis, demonstrated that grade was the most important determinant affecting the positive cytologic finding, followed by number of tumors with statistical significance. We conclude that the lower sensitivity in conventional urinary cytology for low-grade tumors necessitates new adjuncts, including immunocytochemistry and flow cytometry, to lower the false-negative rate.

(Acta Urol. Jpn. 36: 7-11, 1990)

Key words: Bladder cancer, Urinary cytology, Positive rate, Multivariate analysis

緒 言

尿細胞診は尿路悪性腫瘍の検索と治療後の経過観察に有用な検査法である。その利点として患者に侵襲を与えず頻回に施行できる点、全尿路を網羅できる点、上皮内癌のように内視鏡的に確認の困難な腫瘍の診断に有用である点などが挙げられている。一方正診率が必ずしも高くはないという問題点もあげられる。今回著者らは過去6年3カ月間に治療した膀胱腫瘍患者についての尿細胞診の成績を集計し、尿細胞診の陽性頻度に関与する因子を統計学的に分析しその問題点を検討したので報告する。

対象および方法

1982年1月から1988年3月までの6年3カ月間に名古屋大学附属病院泌尿器科にて初回治療を行い、臨床病理学的データの利用できた膀胱腫瘍患者119名を対象とした。その内訳は男子97名、女子22名、23歳～92歳、平均64歳であった。各症例の術前の随時尿を採取し、オートスメア法(2,000 RPM, 5分間)にて遠沈し、ギムザ染色とパパニコロー染色による標本を作成し、これについて、陽性・疑陽性・陰性の3段階に分類した。その判定は Papanicolaou の分類に従い、class I・II を陰性、III を疑陽性、IV・V を陽性とした。ギムザ染色とパパニコロー染色標本の内いずれか一方が陽性であれば陽性と判定した。尿細胞診が少なくとも1回陽性となったものを陽性例とし、陽性検体がみられず1回以上疑陽性検体があれば疑陽性例、すべて陰性であれば陰性例と定義した。

組織分類では移行上皮癌113例、腺癌1例、扁平上皮癌1例、乳頭腫4例であった。腫瘍の異型度・深達度は膀胱癌取り扱い規約¹⁾に従った。

尿細胞診の陽性頻度に関与する因子の統計学的検索には、ロジスティック型多変量解析モデル^{2,3)}を用いた。統計学的解析には名古屋大学計算機センターにて statistical analysis system (SAS) を用いた。

結 果

(1) 陽性頻度

総検体数は311検体で、陽性は114検体(37%)、疑陽性は81検体(26%)、陰性は116検体(37%)であった。膀胱腫瘍患者119例の内、陽性例は60例(50%)、疑陽性例は29例(25%)、陰性例は30例(25%)であった(Table 1)。

検査施行回数についてみると、3回検査のものが最も多かった(Fig. 1)。検査施行回数別の陽性率は、

Table 1. Results of cytological examination on patients with bladder cancer

検体数	311 検体
陽性	114 (37%)
疑陽性	81 (26%)
陰性	116 (37%)
症例数	119 例
陽性例	60 (50%)
疑陽性例	29 (25%)
陰性例	30 (25%)

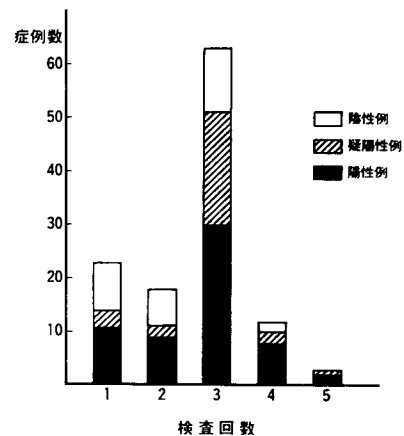


Fig. 1. Relationship between positive rate and frequencies of examination

1回のもの(48%)、2回(50%)、3回(48%)、4回(66%)、5回(66%)であった。4回以上施行した群で陽性頻度が高かった。

(2) 陽性率と臨床病理学的因子との関係

つぎに、陽性率と各臨床病理学的因子(性、年齢、受診までの期間、膀胱刺激症状、腫瘍の大きさ、数、発育様式、異型度、深達度)との関係を検討した。

腫瘍の大きさを3 cm 以下、3 cm を越えるものの2群に分けると、3 cm を越える腫瘍では有意に陽性率が高かった($p < 0.05$)。

腫瘍数については単発と多発の2群に分けて有意差検定を行うと、多発群は単発群に比べて陽性率が有意に高かった($p < 0.05$, Table 2)。

発育様式については、non-papillary type は papillary type に比べて有意に陽性率が高かった($p < 0.001$, Table 3)。

移行上皮癌・乳頭腫117例の grade 別の陽性率を検討すると、grade が高くなるにつれて陽性率が増加し

Table 2. Relationship between positive rate and tumor size or number

大きさ	陽性例/症例数	陽性率
< 1 cm	15/42	36 %
1 ~ 3 cm	23/48	48 %
3 ~ 5 cm	15/19	79 %
> 5 cm	7/10	70 %

数	陽性例/症例数	陽性率
単発	31/73	42 %
2 ~ 4	14/23	61 %
5 以上	15/23	65 %

Table 3. Relationship between positive rate and histologic type of pattern

発育様式	陽性例/症例数	陽性率
乳頭状非浸潤型	19/64	30 %
乳頭状浸潤型	19/28	68 %
非乳頭状非浸潤型	2/3	67 %
非乳頭状浸潤型	20/22	91 %
内反型	0/2	0 %

Table 4. Relationship between positive rate and grade

grade	陽性例/症例数	陽性率
G 0	0/4	0 %
G 1	1/15	7 %
G 2	29/69	42 %
G 3	28/29	97 %

Table 5. Relationship between positive rate and stage

stage	陽性例/症例数	陽性率
pTis	1/1	100 %
pTa	19/67	28 %
pT1	17/26	65 %
pT2	6/6	100 %
pT3a	2/2	100 %
pT3b	8/9	89 %
pT4	4/4	100 %

Table 6. Clinical and pathologic factors affecting positive cytologic finding and their relative risks

項目	カテゴリー	relative risk
異型度	TCCG2以下	1
	TCCG3, TCC以外	58.0**
深達度	pT1以下	1
	pT2以上	17.7**
発育様式	乳頭状	1
	非乳頭状	10.8**
大きさ	3 cm以下	1
	3 cm以上	2.5*
年齢	60歳未満	1
	60歳以上	2.4*
数	単発	1
	多発	2.3*
受診までの期間	3ヵ月以内	1
	3ヵ月以上	1.8
性	男性	1
	女性	1.5

**p<0.001, *p<0.05

た。grade 3 の high grade 群では、grade 2 以下の low grade 群に比べて、有意に陽性頻度が高かった ($p<0.001$, Table 4)。

深達度については、pT 1 以下を low stage 群に、pT 2 以上を high stage 群に分類すると、high stage 群で陽性率が有意に高かった ($p<0.001$, Table 5)。

ここで検査施行回数が3回以上の79例について検討すると、その陽性率は、grade 0, 1: 0%, grade 2: 48%, grade 3: 93%, low stage 群: 43%, high stage 群: 92%であった。

(3) 陽性率に関与する因子とその関与度

以上単変量解析の結果を Table 6 に示す。表に示すように、各因子について2群のカテゴリーに分けて検討すると、異型度、深達度、発育様式、腫瘍の大きさ、数、年齢の各因子が尿細胞診陽性に有意に関与していた。

つぎに、ロジスティック型多変量解析を用い、尿細胞診陽性に影響をおよぼす因子をその関与度の大きなものから順に逐次法により選択すると、異型度>腫瘍数>年齢の順であり、異型度 ($p<0.001$) と腫瘍数 ($p<0.05$) が統計学的に有意な因子であった。

考 察

尿細胞診は尿路悪性腫瘍のスクリーニングテストおよび治療後のフォローアップ、上皮内癌の診断などに有用な検査法である。特に患者の自然尿を使用すると

いう点で侵襲がなく優れた検査法である。今回著者らは膀胱腫瘍患者について尿細胞診の陽性率を明らかにし陽性頻度に関与する因子を検討した。

膀胱腫瘍患者の尿細胞診の陽性率は、今回の検討では50%であった。他の報告では50.6%~81.8%⁴⁻⁸⁾とされ、50%台の報告が多い。

検査回数について、陽性率を上げるには3回以上必要であることは他の報告^{5,9)}においても示されている。今回のわれわれの結果では4回以上施行した場合に陽性率が向上していた。陽性率を上げる試みとして、採尿法については、導尿による膀胱洗浄尿を使用する方法も行われているが、患者に苦痛を与えず侵襲のないという尿細胞診の利点が失われることになる。他の試みとしては、細胞診への免疫組織化学の応用^{10,11)}、flow cytometry の応用¹²⁾、電子顕微鏡の応用^{13,14)}、レーザー光線の散乱パターン分析の応用¹⁵⁾、染色体分析¹⁶⁾などが挙げられる。

つぎに細胞診の陽性率に関与する各因子について検討する。これまでの報告^{17,18)}では、腫瘍の異型度、深達度、数、大きさ、形態などが細胞診陽性に関与する因子として挙げられている。今回著者らは、各因子につき、単変量解析と多変量解析を用い検討した。単変量解析では、尿細胞診の陽性に関与する因子として、腫瘍の異型度、深達度、発育様式、腫瘍の大きさ、数、患者の年齢が挙げられた。さらに多変量解析にて各因子の相対的な重要度を計量的に検討すると、有意に関与していたものは、腫瘍の異型度と腫瘍数の2因子であり、最も関係が深い因子は腫瘍の組織学的異型度であることが示された。①異型度が高い腫瘍では細胞間の結合力が弱く、腫瘍細胞は容易に剝離しやすいこと^{19,20)}、②異型度が高ければ腫瘍細胞が少数であっても陽性と判定できることの2点により、腫瘍の組織学的異型度が尿細胞診の陽性率に最も関与していることは支持される。腫瘍の数については、逐次法で異型度について重要な因子として挙げられた。腫瘍数と異型度との間には特定の関係はないので²¹⁾、腫瘍数は、細胞診陽性に関して異型度とは別の情報を有していることが示唆された。一方、深達度、発育様式、大きさという因子は異型度との間に密接な関係があるため²¹⁾、単変量解析で有意な因子として挙げられても、多変量解析では有意にならなかったものと考えられる。

近年、隆起性病変に随伴する CIS, dysplasia が注目されているが、これらの存在の有無が細胞診の結果に影響をおよぼすと考えられる。今回検討した症例のうち、少数例しか random biopsy を施行していないのでこの点については十分検討できなかった。今

後、随伴病変としての CIS, dysplasia の尿細胞診におよぼす関与度も検討する必要があるだろう。

結 語

1. 1982年1月より1988年3月までに名古屋大学泌尿器科にて初回治療をおこなった膀胱腫瘍患者を対象とし、尿細胞診の陽性頻度に関与する因子を統計学的に検討した。

2. 膀胱腫瘍患者の尿細胞診の陽性率は50%であり、異型度別の陽性率では、grade 1 腫瘍: 7%, grade 2 腫瘍: 42%, grade 3 腫瘍: 97%であった。

3. 単変量解析では、腫瘍の異型度、深達度、発育様式、腫瘍の大きさ、数、患者の年齢の各因子が、尿細胞診陽性に関与していた。ロジスチック型多変量解析の結果、異型度>腫瘍数の順で細胞診陽性に関与度が大きかった。

4. low grade 症例で尿細胞診の陽性率は低いので、特に low grade 症例について false negative を少なくする方法を今後検討する必要があることが示唆された。

本論文の要旨は、第76回日本泌尿器科学会総会において発表された。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 泌尿器科・病理膀胱癌取扱規程。第1版, 金原出版, 東京, 1980
- 2) Walker SH and Duncan DB: Estimation of several independent variables. *Biometrika* 54: 167-179, 1967
- 3) Harrell FE Jr: The LOGIST procedure, SUGI supplemental library user's guide. 5th ed., pp. 269-293, SAS Institute, Cary, 1986
- 4) 村山鉄郎, 近藤猪一郎, 松岡規男, 早淵洋子: 尿路悪性腫瘍における尿細胞診の検討—膀胱腫瘍を中心として。泌尿紀要 21: 911-916, 1975
- 5) 沼沢和夫, 川村俊三, 鈴木駿一, 今井克忠, 杉田篤生: 膀胱癌における尿細胞診の検討。臨泌 30: 765-769, 1976
- 6) 坪井成美, 秋元成太, 矢崎恒忠, 由井康雄, 中島均, 戸塚一彦, 川井 博: 尿細胞診の臨床統計。臨泌 33: 469-474, 1979
- 7) 長田尚夫, 井上武夫, 田中一成, 工藤 治, 吉尾正治, 黒木幸一: 尿細胞診の検討。西泌尿 55: 543-547, 1980
- 8) 能登宏光, 根本良介, 加藤哲郎: 尿細胞診の臨床的意義。臨泌 35: 469-473, 1981
- 9) 吉田和彦: 尿中細胞診の診断的価値の検討—泌尿器科入院患者を中心として。泌尿紀要 18: 811-

- 841, 1972
- 10) Chopin DK, DeKernion JB, Rosenthal DL and Fahey JL: Monoclonal antibodies against transitional cell carcinoma for detection of malignant urothelial cells in bladder washing. *J Urol* **134**: 260-265, 1985
 - 11) 長田恵弘, 木下英親, 河村信夫, 笹平秀一: 膀胱腫瘍の臨床病理学的研究—免疫組織化学の細胞診への応用. 泌尿紀要 **31**: 1931-1937, 1985
 - 12) 秋山隆弘, 永井信夫, 松浦 健, 井口正典, 八竹直, 栗田 孝: 尿路悪性腫瘍における flow cytometry の応用. 日泌尿会誌 **72**: 178-184, 1981
 - 13) 田崎 寛, 木下英親: 尿の細胞診. 臨泌 **28**: 377-384, 1974
 - 14) 鈴木 徹, Jacobs JB, Friedell GH: 尿細胞診の研究 (第1報) 日泌尿会誌 **74**: 235-239, 1983
 - 15) 根本良介, 石川 悟, 北川龍一, 加藤哲郎: レーザー光広角散乱パターン分析による尿細胞診の基礎的研究. 日泌尿会誌 **73**: 1166-1173, 1982
 - 16) 三橋裕行: 尿中剝離細胞の細胞遺伝学的検索. 日泌尿会誌 **74**: 576-595, 1983
 - 17) 根本真一, 石川 悟, 武島 仁, 飯泉達夫, 内田克紀, 矢崎恒忠, 根本良介, 林正健二, 加納勝利: 尿細胞診の臨床的検討—膀胱腫瘍を中心に. 泌尿紀要 **29**: 1611-1615, 1983
 - 18) 淡河洋一, 滝川 浩, 香川 征, 黒川一男: 膀胱腫瘍における尿細胞診の臨床的検討. 西日泌尿 **48**: 1797-1803, 1986
 - 19) 稲田敏雄: 膀胱腫瘍の剝離細胞診. 日泌尿会誌 **58**: 156-175, 1967
 - 20) Brannan WB, Lucas TA and Mitcell WT Jr: Accuracy of cytologic examination of urothelial tumors. *J Urol* **109**: 483-485, 1973
 - 21) 高士宗久, 村瀬達良, 三宅弘治, 三矢英輔, 大野良之, 浜島信之: 膀胱腫瘍の統計学的研究—多変量解析による予後因子の研究. 日泌尿会誌 **77**: 195-201, 1986

(Received on May 15, 1989)

(Accepted on July 22, 1989)

(迅速掲載)